

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

REC'D 15 NOV 2005

PCT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts S174-1001-PC	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/AT2004/000279	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.08.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.08.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C39/21, C07C43/215, C07C43/23, A61K31/09, A61K31/05, A61P35/00		
Anmelder SZEKERES, Thomas		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der Internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 7 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 14.03.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.11.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Cooper, S Tel. +49 89 2399-8323 	

Internationales Aktenzeichen
PCT/AT2004/000279

Formblatt PCT/PEA/409 (Januar 2004)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/AT2004/000279

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-37 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-37 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-37 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

- D1: DONGHO LEE ET AL: "A Novel Cylooxygenase-Inhibitory Stilbenolignan from the Seeds of Aiphanes aculeata" ORG. LETT., Bd. 3, Nr. 14, 2001, Seiten 2169-2171, XP002313142
- D2: WO 2004/000302 A (GOKARAJU GANGA RAJU ; SOMEPALLI VENKATESWARLU (IN); GOKARAJU RAMA RAJU) 31. Dezember 2003 (2003-12-31)
- D3: MARK CUSHMAN ET AL: "Synthesis and Evaluation of Stilbene and Dihydrostilbene Derivatives as Potential Anticancer Agents That Inhibit Tubulin Polymerization" J. MED. CHEM., Bd. 34, Nr. 8, 1991, Seiten 2579-2588, XP002313141
- D4: MARK CUSHMAN ET AL: "Synthesis and Evaluation of Analogues of (Z)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethene as Potential Cytotoxic and Antimitotic Agents" J. MED. CHEM., Bd. 35, Nr. 12, 1992, Seiten 2293-2306, XP002313144
- D5: WO 02/50007 A (CANCER RES VENTURES LTD ; HADFIELD JOHN ANTHONY (GB); HEPWORTH LUCY AN) 27. Juni 2002 (2002-06-27)
- D6: DATABASE BEILSTEIN XP002313152 gefunden im XFire Database accession no. 2339832
- D7: DATABASE BEILSTEIN XP002313153 gefunden im XFire Database accession no. 2630218
- D8: SANGHEE KIM ET AL: "Design, Synthesis, and Discovery of Novel trans-Stilbene Analogues as Potent and Selective Human Cytochrome P450 1B1 Inhibitors" J. MED. CHEM., Bd. 45, Nr. 1, 2002, Seiten 160-164, XP002313146
- D9: KSHITIJ THAKKAR ET AL: "Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase Inhibitory Activity of Polyhydroxylated Stilbene Analogues of Piceatannol" J. MED. CHEM., Bd. 36, Nr. 20, 1993, Seiten 2950-2955, XP002313143
- D10 MARINELLA ROBERTI ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of Resveratrol and Analogues as Apoptosis-Inducing Agents" J. MED. CHEM., Bd. 46, Nr. 16, 2003, Seiten 3546-3554, XP002313145
- D11 QING-BAI SHE ET AL: "Inhibition of cell transformation by resveratrol and its derivatives: differential effects and mechanisms involved" ONCOGENE, Bd. 22, 2003, Seiten 2143-2150, XP002313147
- D12 MINGFU WANG ET AL: "Evaluation of resveratrol Derivatives as Potential Antioxidants and Identification of a Reaction Product of resveratrol and 2,2-

Diphenyl-1-picrylhydrazyl Radical" J. AGRIC. FOOD CHEM., Bd. 47, 1999,
Seiten 3974-3977, XP002313148

Sektion V.

- 1). Das Formelbild fehlt in Anspruch 1. Da das Formelbild als Formel I bezeichnet ist, ist für diesen Bericht angenommen worden, daß das Formelbild in Anspruch 1 den Formelbildern in Ansprüchen 20 und 21 entspricht, die ebenfalls als Formel I bezeichnet sind.
- 2). Der Gegenstand von Anspruch 1 ist weiterhin nicht mehr neu gegenüber Verbindungen 5a-d,p,6a-c,p,s-v,y, angeführt in Tabellen I und II von D3; Verbindungen 6a,b,l,1,7a,b,l angeführt in Tabellen I und II von D4; D5, Tabelle 12 (Verbindung CA4(15)), Tabelle 19 (Verbindungen 249,250);D6;D7;D8, Tabelle 1, Verbindungen 7a-7d.
- 3). Der Gegenstand von Anspruch 5 ist nicht mehr neu gegenüber Verbindung 6u in Tabelle II von D3.
- 4). Ansprüche 13-18 nehmen die Form der ersten medizinischen Indikation. Als solche sind sie nur gegenüber Verbindungen der gleichen Formel, die keinerlei medizinische Indikation aufweisen. Daher ist der Gegenstand dieser Ansprüche gegenüber den o.a. Stellen von D3-D5 und D8 nicht mehr neu.
- 5). Der Gegenstand von Anspruch 20 ist nicht mehr neu gegenüber D1. Siehe den letzten vollen Absatz auf S.2170 in Bezug auf Verbindung (2): eine COX-2 Inhibierung durch diese Verbindung ist belegt.
- 6). D3-D5 und D8 offenbaren eine Antitumorwirkung für die in Punkt 2 oben angeführten Verbindungen: der Gegenstand von Anspruch 21 ist nicht mehr neu.
- 7). D9-D12 offenbaren eine Antitumorwirkung für die im Recherchenbericht zitierten Verbindungen. Der Gegenstand von Anspruch 21 ist gegenüber diesen Dokumenten nicht mehr neu.
- 8). COX-2 Inhibitoren sind antitumorwirksam. Daher ist der Gegenstand von Anspruch 21 auch gegenüber der in Punkt 5 oben zitierten Passage von D1 nicht mehr neu.

Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX 2) konnte für Resveratrol nicht gezeigt werden. Dies ist auch nicht der Fall; Resveratrol hemmt beide Isoenzyme (COX 1 und COX 2) mit vergleichbarer Wirksamkeit.

Verschiedene Analoga von Resveratrol werden beispielsweise in der WO 2004/000302 A offenbart, wobei auch die antioxidative Wirkung untersucht wurde, wobei ein Einsatz der untersuchten Verbindungen als Kosmetika relastisch scheint. Weiters werden verschiedene Analoga von Resveratrol als Antitumorsubstanzen in der WO 01/21165 A1 genannt. Nicht geoffenbart in der WO 01/21165 A1 ist die Substanz, die Synthese und Verwendung von 3,5,4,4',5,5'-Hexahydroxy, Hexamethoxy- und verwandter Analoga des Resveratrol. Die Hexahydroxy-Verbindung war allerdings unerwartet ein sehr wirksamer Inhibitor des Wachstums von humanen Tumorzellen. Außerdem hat diese Substanz, aber auch die Hexamethoxy-Verbindung, eine selektive Hemmung für COX 2 gezeigt.

Für andere Resveratrol-Analoga beschreiben Ghai et al. (Ghai et al. WO 01/21165 A1, Lu J, Ho CH, Ghai G, Chen KY. Resveratrol analog, 3,4,4',5-tetrahydroxystilbene, differentially induces pro-apoptotic p53/Bax gene expression and inhibits the growth of transformed cells but not their normal counterparts. Carcinogenesis. 2001 Feb;22(2):321-8.) Antitumor-Aktivität, allerdings wird die selektive Hemmung der COX 2 nicht erwähnt. Gemäß Dongho lee et al "A Novel Cyclooxygenase-Inhibitory Stilbenolignan from the Seeds of Aiphanes aculeata" in Org. Lett., Bd. 3, Nr. 14, 2001, Seiten 2169 bis 2172 wird zwar auf die Antitumoraktivität von Stilbenanaloga eingegangen und u.a. auch die COX1- bzw. COX-2-Wirkung erwähnt. Allerdings konnte auf Grund des Einsatzes der genannten Stilbenanaloga keinerlei selektive Hemmung nachgewiesen werden. Das gemäß Dongho Lee et al eingesetzte Assay schien, so hat es die Anmelderin festgestellt, nicht mehr zeitgerecht, was aus der Publikation der Anmelderin zu Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure-activity relationship in Bio organic and medicinal Chemistry Nr. 122004, Seiten 5571 bis 5578 widerlegt werden konnte.

Zwei Isoenzyme der Cyclooxygenase wurden während der letzten Jahre identifiziert. COX 2 ist die induzierbare Form, die auch gehemmt werden muß, um Entzündungen, Schmerzen etc. zu hemmen. Die Hemmung von COX 1 wird teilweise für die Nebenwirkungen von sogenannten nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs), wie zum Beispiel Aspirin, verantwortlich gemacht. Deshalb wurden selektive Inhibitoren der COX 2 entwickelt. Dadurch können die Nebenwirkungen der NSAIDs (hauptsächlich gastrointestinale Probleme) minimiert und die Effektivität der Medikamente verbessert werden. Bis jetzt wurden einige wenige hoch selektive Inhibitoren der COX 2 beschrieben. Einige der Medikamente sind

zugelassen. Die Indikationen für die Verwendung von COX 2 Inhibitoren sind weiter unten aufgezählt. Sie umfassen inzwischen eine Reihe von Zustandsbildern und Erkrankungen.

Hoch selektive COX 2-Inhibitoren können beispielsweise für die Behandlung folgender Zustandsbilder und Erkrankungen verwendet werden:

Antitumor Wirkung

Behandlung und Prävention von Malignomen

Induktion von Apoptose (programmiertem Zelltod)

Hemmung von NFkappaB

Verwendung in der Kombination mit Strahlentherapie

Verwendung in der Kombination mit anderen Substanzen in der Chemotherapie

Reduktion der Invasivität und des metastatischen Potentials von Tumoren

Fiebersenkende (antipyretische) Wirkung

Hemmung der Gebärmutterkontraktion

Entzündungshemmung

Behandlung von Asthma

Behandlung von Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis

Verbessernde Wirkung auf Knochen Reparatur

Prävention und Behandlung von Bindegewebserkrankungen und Knochenerkrankungen einschließlich Osteoporose

Antiöstrogene Effekte (Behandlung zur Tumorprävention und Behandlung von menopausalen und post-menopausalen Beschwerden)

Behandlung von Glaukom

Schmerzreduktion

Reduktion von Ödemen

Antiangiogenetische Wirkung d.h. Wirkung auf Angiogenese (Hemmung der Gefäßbildung)

Hemmung der Plättchenaggregation

Wirkung auf NO Synthase

Prävention von Herz- Kreislauferkrankungen (Blutgefäßerkrankungen)

Prävention und Behandlung von Herzinfarkt

Prävention und Behandlung von Diabetes und Diabetes Komplikationen

Prävention der ischämisch proliferativen Retinopathie

Prävention von Reperfusionsschäden

Antivirale Aktivität

Antibakterielle Aktivität

Antimykotische Aktivität

Behandlung gegen sonstige Erreger wie: Malariabehandlung

Behandlung von Sichelzellanämie

Behandlung verschiedener Hauterkrankungen (auch lokale topische Verwendung) wie

z.B: Psoriasis

Behandlung der Aktinischen Keratose

Prävention und Behandlung der Helicobacter Pylori Gastritis

Prävention und Behandlung von M. Parkinson

Behandlung der Amytopen Lateralsklerose

Behandlung von Multipler Sklerose

Behandlung von M. Alzheimer

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel I

Formelbild

worin R_1 bis R_6 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, -OD oder -OR₇ bedeuten, worin R_7 eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe oder eine C_1 bis C_4 -Acylgruppe ist; mit der Maßgabe, dass wenigstens vier (4) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass fünf (5) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sechs (6) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 und R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

5. Verbindung nach Anspruch 4, nämlich 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_3 , R_4 und R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_3 , R_4 und R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

10. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_5 und R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

11. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

12. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

13. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12.

14. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 als Radikalfänger.

15. Arzneimittel nach Anspruch 14, enthaltend 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

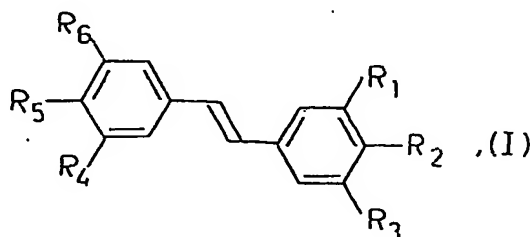
16. Arzneimittel mit Antitumorwirkung, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 12.

17. Arzneimittel nach Anspruch 16, enthaltend 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

18. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 12 als selektiven Cyclooxygenase 2-Hemmstoff.

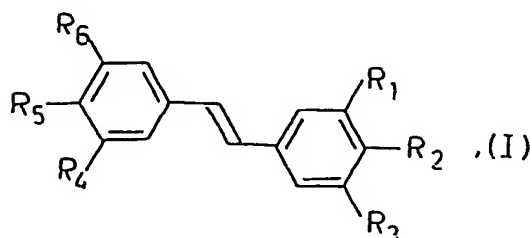
19. Arzneimittel nach Anspruch 18, enthaltend 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben.

20. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



worin R_1 bis R_6 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, OH , $-\text{OD}$ oder $-\text{OR}$, bedeuten, worin R_7 eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe oder eine C_1 bis C_4 -Acylgruppe ist, mit der Maßgabe, dass wenigstens vier (4) der Substituenten R_1 bis R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, zum Herstellen von Arzneimitteln mit Cyclooxygenase-2-Hemmwirkung.

21. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



worin R_1 bis R_6 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, OH, -OD oder OR, bedeuten, worin R_7 eine C_1 bis C_3 -Alkylgruppe oder eine C_1 bis C_4 -Acylgruppe ist, mit der Maßgabe, dass wenigstens vier (4) der Substituenten R_1 bis R_4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, zum Herstellen um Arzneimitteln mit Antitumorwirkung.

22. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass fünf (5) der Substituenten R_1 bis R_6 der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

23. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass sechs (6) der Substituenten R_1 bis R_6 der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I 3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxystilben ist.

25. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_3 , R_4 , der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

26. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I 3,3',5,5'-Tetrahydroxystilben ist.

27. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_3 , R_4 und R_5 der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben:

28. Verwendung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendung der allgemeinen Formel I 3,3',4',5-Tetrahydroxystilben ist.

29. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

30. Verwendung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I 3,3',4',5-Pentahydroxystilben ist.

31. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

32. Verwendung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I 3,3',4,5,5'-Pentahydroxystilben ist.

33. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_5 und R_6 der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

34. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, worin R_1 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

35. Verbindung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I 3,3',4',5,5'-Pentahydroxystilben ist.

36. Verbindung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 bis R_6 in der allgemeinen Formel I eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben.

37. Verwendung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I 3,3',4',5,5'-Hexahydroxystilben ist.